

ОТЧЕТ О СОВЕТЕ ЭКСПЕРТОВ, ПОСВЯЩЕННОГО ПРОБЛЕМАМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

15 декабря 2010 года в г.Киеве состоялась встреча экспертов по вопросам лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Мероприятие было организовано компанией «ГлаксoСмитКляйн Фармасьютикалс Украина», которая в 2010 году представила на украинском фармацевтическом рынке препарат Аводарт™ (дутастерид) – двойной ингибитор 5- α -редуктазы (5- α -P), зарегистрированный для лечения и предупреждения прогрессирования ДГПЖ.

В обсуждении актуальных вопросов консервативной терапии ДГПЖ принимали участие: Сергей Петрович Пасечников – профессор, д.мед.н., главный уролог МЗ Украины, зав. отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»;

Сергей Александрович Возианов – профессор, д.мед.н., член-корреспондент НАМН Украины,

зав. отделом эндоурологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»;

Федор Иванович Костев – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой урологии Одесского национального медицинского университета;

Виктор Петрович Стусь – д.мед.н., профессор кафедры урологии, оперативной хирургии и топографической анатомии Днепропетровской государственной медицинской академии;

Валерий Иванович Зайцев – д.мед.н., профессор кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета;

Сергей Николаевич Шамраев – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького, руководитель урологической службы Института неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака АМН Украины.



доктор мед.наук
А.Е. Марков



профессор
С.П. Пасечников



профессор
Ф.И. Костев



профессор
В.П. Стусь



профессор
С.Н. Шамраев



профессор
В.И. Зайцев



профессор
С.А. Возианов

Со словом приветствия от компании «ГлаксоСмитКляйн» выступил Александр Ефимович Марков – д.мед.н., региональный медицинский директор «ГлаксоСмитКляйн» в Украине, Беларуси, Молдове и странах Кавказа. Он отметил значительную роль ведущих урологических центров Украины, которые принимали активное участие в международных рандомизированных клинических исследованиях новых препаратов для урологических больных, разработанных «ГлаксоСмитКляйн». Дутастерид стал первым «урологическим» лекарственным средством компании, зарегистрированным в Украине, в том числе и благодаря вкладу украинских ученых, которые принимали участие в двух международных клинических исследованиях этого препарата. А.Е.Марков выразил надежду на продолжение традиций тесного научно-медицинского сотрудничества между учреждениями системы здравоохранения, Академии медицинских наук и компанией «ГлаксоСмитКляйн».

Научную программу Совета открыл С.П.Пасечников с докладом: «ДГПЖ в Украине. Эпидемиологические аспекты и состояние специализированной медицинской помощи больным». Докладчик отметил, что статистика заболеваемости ДГПЖ в нашей стране неутешительная. В абсолютных цифрах количество зарегистрированных случаев ДГПЖ с 2005 по 2009 года увеличилось с 171 до 190 тысяч, и тенденция к увеличению заболеваемости имеет устойчивый характер [18].

Согласно прогнозам ООН демографическая ситуация в Украине в период с 2010 по 2025 годы существенно осложнится. Ожидается, что численность населения за этот период сократится с 45,4 млн до 41,6 млн; количество мужчин старше 60 лет увеличится с 4,38 млн до 4,89 млн, а средний возраст населения с нынешних 39,5 лет поднимется до 42,6 лет. Таким образом, в связи со старением населения в ближайшие 15 лет создадутся условия для устойчивого роста заболеваемости ДГПЖ [19].

Анализ распространенности ДГПЖ в разных возрастных группах показывает ее непрерывный рост за последние 5 лет. Если в 2005 году среди мужчин в возрасте до 60 лет заболеваемость ДГПЖ составляла 211,9 на 100 тыс. населения, то в 2009 году этот показатель был зарегистрирован на уровне 265,5 (заболеваемость выросла на 20,2%). За этот же период в группе мужчин старше 60 лет число страдающих ДГПЖ увеличилось с 3982,6 до 4614,8 на 100 тыс. населения (заболеваемость вы-

росла на 13,7%). При этом на диспансерном учете находится только 52,4% пациентов, а в 9 областях – этот показатель не достигает и 40% [18].

В структуре урологических оперативных вмешательств на долю ДГПЖ приходится от 20 до 46%. Стандартным видом оперативного пособия остается трансуретральная резекция, которая выполняется в 70–80% случаев. Для пациентов пожилого и старческого возраста методом выбора является открытая простатэктомия (до 88%). Частота послеоперационных осложнений колеблется в пределах от 13,0 до 47,3%. Наиболее частые виды осложнений – инфекционно-воспалительные (39–45%) и макрогематурия с гематопапой мочевого пузыря (18,5–22,0%). В период 2005–2009 годов отмечается тенденция к уменьшению частоты оперативных вмешательств, связанных с ДГПЖ, и к увеличению доли консервативной терапии и тактики активного наблюдения с 40,0 до 47% [18].

Такая тенденция нашла отражение в клиническом Протоколе оказания медицинской помощи больным с ДГПЖ (приказ МЗ №135 от 04.03.2009), в котором оперативное вмешательство рекомендовано при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии. В настоящее время рекомендуется применять препараты групп ингибиторов 5- α -редуктазы (финастерид, дутастерид) и α 1-адреноблокаторов (доксазозин, тамсулозин, альфузозин, теразозин, празозин).

В заключении С.П.Пасечников сформулировал основные задачи, стоящие перед системой здравоохранения Украины: раннее выявление заболевания, важной частью которого должна стать широкомасштабная программа просветительской деятельности среди населения; возобновление профилактических осмотров среди мужчин; увеличение уровня активного диспансерного наблюдения; своевременное адекватное лечение, в выборе которого принимает участие пациент.

Официальная информация о результатах масштабных рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) и REDUCE (Dutasteride of Prostate Cancer Events), опубликованных в 2009–2010 годах, была представлена медицинским отделом «ГлаксоСмитКляйн». В исследовании CombAT изучались преимущества комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином, в сравнении с монорежимом каждым из этих препаратов при лечении ДГПЖ. Было включено 4844

больных с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) средней и тяжелой степени, объемом предстательной железы (ПЖ) $\geq 30\text{см}^3$ и уровнем ПСА 1,5–10,0 нг/мл. Период лечения – 4 года. **Основные выводы** CombAT подтвердили тезис о том, что комбинированная терапия лучше каждой из монотерапий для лечения ДГПЖ:

- комбинированная терапия достоверно снижает риск прогрессирования ДГПЖ в сравнении с монотерапией дутастеридом (12,6% vs 17,8%) и тамсулозином (12,6% vs 21,5%, $p < 0,001$);
- комбинированная терапия уменьшает риск острой задержки мочи (ОЗМ) и ДГПЖ-обусловленного хирургического вмешательства на 66% – в сравнении с монотерапией тамсулозином, и на 19,6% – в сравнении с дутастеридом через 4 года терапии;
- к 48 месяцу терапии скорость потока мочи Q_{max} увеличилась в группе комбинированной терапии на 2,4 мл/сек против 0,7 мл/сек в группе, принимавшей тамсулозин ($p < 0,001$) и на 2,0 мл/сек – в группе дутастерида ($p = 0,05$). Достоверная разница между группой комбинированного лечения и каждой из групп монотерапии наблюдалась с 6-го месяца;
- комбинация препаратов и дутастерид в монотерапии уменьшали объем ПЖ на 27,3% и 28,0% соответственно, а лечение тамсулозином увеличивало объем ПЖ на 4,6% ($p < 0,001$);
- комбинированная терапия снижает тяжесть симптомов так же быстро, как монотерапия тамсулозином и, начиная с 9-го месяца, превосходит по уровню снижения симптомов на протяжении 4 лет лечения. С 24 по 48 месяцы комбинированной терапии тяжесть симптомов ДГПЖ продолжает уменьшаться, что не наблюдается при лечении только тамсулозином;
- частота снижения тяжести симптомов по шкале IPSS как минимум на 3 балла была выше в группе комбинированного лечения в сравнении с монотерапией тамсулозином и дутастеридом (71% против 59% и 66% соответственно, $p < 0,001$);
- нет достоверной разницы между комбинированным лечением и монотерапией каждым из препаратов в отношении побочных эффектов, за исключением нарушения сексуальной функции [20].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REDUCE изучалось влияние дутастерида на частоту развития рака предстательной железы у пациентов со средним и тяжелым течением ДГПЖ и увеличенной ПЖ. Всего рандомизировано 8231 больных с распределением в группы 1:1.

Основные выводы:

- - дутастерид снижает риск развития рака ПЖ через 4 года на 23% (857 случаев рака ПЖ в группе пациентов, принимавших плацебо, против 659 – в группе пациентов, принимавших дутастерид, $p < 0,0001$);
- - нет достоверного увеличения вероятности развития рака ПЖ высокой градации по Глиссону при лечении дутастеридом в течение 4 лет (0,6% – в группе пациентов, принимавших плацебо, против 0,9% – в группе пациентов, принимавших дутастерид, $p = 0,15$) [21].

В своем выступлении Ф.И.Костев остановился на истории открытия 5- α -Р и отличиях дутастерида от других лекарственных средств, применяемых для лечения ДГПЖ. Ключевым событием, повлекшим за собой создание первых препаратов для лечения больных с гиперплазией предстательной железы, стало обнаружение в 1974 году врожденного дефицита 5- α -Р II типа у псевдогермафродитов из Доминиканской Республики [22]. Первый препарат группы ингибиторов 5- α -Р, финастерид, был зарегистрирован FDA в 1992 году. Несколько позже финастерид был разработан потенциально более мощный ингибитор 5- α -Р I и II типа – дутастерид. В отличие от финастерида, дутастерид обладает способностью ингибировать 5- α -Р не только II, но и I типа – таким образом, препарат обеспечивает максимальное подавление выработки дигидротестостерона (ДГТ). Результаты II фазы двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного дозозависимого исследования дутастерида и финастерида четко показали, что уровень ДГТ сыворотки снижался значительно при приеме 0,5 мг/сутки дутастерида (на $94,7 \pm 3,3\%$), по сравнению с финастеридом по 5 мг/сутки ($70,8 \pm 18,3\%$), $p < 0,001$ после 24 недель терапии [1]. Более мощная супрессия ДГТ дутастеридом может коррелировать с большей эффективностью относительно СНМП. Так, в проспективном 3-месячном исследовании, в котором оценивалась скорость наступления эффекта при терапии ДГПЖ ингибиторами 5- α -Р, продемонстрировано более раннее улучшение симптомов у пациентов, принимавших дутастерид, в сравнении с группой финастерида. Уменьшение оценки СНМП

по шкале IPSS через 3 месяца терапии отмечено у 43% больных, принимавших дутастерид, и у 23% – в группе финастерида ($p=0,0016$) [2].

Клиническое значение этих данных до появления долгосрочных целевых сравнительных клинических исследований дутастерида и финастерида оценить сложно. По данным не прямых сравнений аналогичных по дизайну исследований – результаты лечения ДГПЖ дутастеридом и финастеридом сопоставимы по уровню улучшения симптоматики, по уменьшению объема ПЖ, риску оперативного вмешательства и безопасности. Тенденция к преобладанию дутастерида требует дальнейшего изучения.

Потенциальная опасность применения ингибиторов 5- α -P обсуждалась в докладе В.П.Стуся. Он подробно остановился на возможностях возникновения осложнений и нежелательных эффектов, таких как: сексуальная дисфункция, ятрогенный остеопороз, развитие рака ПЖ, и периоперационных осложнениях, связанных с возможным склерозированием простаты при длительном приеме ингибиторов 5- α -P.

Известно, что лечение ингибиторами 5- α -P в 1-й год приводит к достоверному увеличению частоты сексуальных расстройств. Однако, частота отмеченных случаев сексуальной дисфункции, связанной с применением ингибиторов 5- α -P, снижается со временем и после 2 года терапии сравнима с контрольной группой. Например, жалобы на снижение либидо на протяжении первого года терапии дутастеридом предъявляют 4% больных, а еще через год – менее 1%. Эректильная дисфункция наблюдалась у 6% пациентов через год и у 2% – через 2 года, ретроградная эякуляция – у 2% и у менее 1% соответственно [3,4].

Интересные результаты были получены в исследовании (участвовало 120 больных), в котором изучалось влияние информированности пациента о побочных эффектах дутастерида на степень сексуальных нарушений. Выяснилось, что частота побочных эффектов, связанных с сексуальной функцией, была значительно выше среди пациентов, которые были проинформированы о возможности их возникновения (43,6% против 15,3%, $p=0,03$) [5].

Возможное негативное влияние длительного приема ингибиторов 5- α -P на минеральную плотность костей может реализовываться через снижение концентрации циркулирующего ДГТ. Пока этот тезис не находит клинического подтверждения. Так, в ретроспективном исследовании с участием

более 14000 больных, не выявлено достоверного увеличения частоты костных переломов среди тех, кто принимал финастерид и группой контроля (2% против 1,5%, $p=0,15$) [6]. В другом, проспективном многоцентровом исследовании (99 пациентов) определялась минеральная плотность костей у здоровых добровольцев, принимавших финастерид, дутастерид или плацебо. Все добровольцы имели нормальный исходный уровень костной минерализации без значимых отличий в группах. За время лечения (52 недели) и через 24 недели после отмены препаратов не произошло существенного изменения среднего уровня минерализации ни в позвоночнике, ни в бедренной кости [7]. Таким образом, несмотря на теоретические предпосылки влияния ингибиторов 5- α -P на уменьшение минерализации костной ткани, клинического значения этот факт, по-видимому, не имеет.

Важное значение имеет правильная трактовка динамики простат-специфического антигена (ПСА) на фоне терапии ингибиторами 5- α -P. В настоящее время широко используется так называемое правило удвоения, когда цифры концентрации ПСА у принимающих ингибиторы 5- α -P удваиваются, и риск рака ПЖ оцениваются по удвоенному значению ПСА. Наряду с этим, правило удвоения несет ряд опасностей: не учитываются индивидуальные колебания ПСА, длительный прием ингибиторов 5- α -P (более 1 года) приводит к недооценке его значений из-за продолжающегося снижения концентрации в результате лечения [8]. При лечении дутастеридом рекомендовано придерживаться несколько другой тактики:

1) Установить новый исходный уровень ПСА через 6 мес. терапии.

2) Любое стойкое увеличение ПСА в ходе лечения от наименьшего его значения расценивается как возможность развития рака ПЖ.

3) После установления нового уровня ПСА его значение более информативно для диагностики рака, особенно его низкодифференцированных форм, чем уровень ПСА у не леченных больных [9].

В настоящее время не до конца решен вопрос о влиянии ингибиторов 5- α -P на гистологическую структуру ПЖ и связанную с этим опасность интраоперационных осложнений в виде кровотечений или технических трудностей при вылушивании аденоматозных узлов. Результаты 3-х относительно небольших исследований (общее число больных – 342) позволяют сделать вывод,

что краткосрочное применение ингибиторов 5- α -P в предоперационный период может уменьшить уровень интраоперационной кровопотери и, как минимум, не увеличивает вероятность других осложнений [10-12].

Завершал научную программу Совета С.Н.Шамраев с докладом на тему: «Комбинированная терапия ДГПЖ: длительность лечения, возможность отмены одного из компонентов». В кратком научном обзоре автор представил данные нескольких проспективных рандомизированных клинических исследований, в которых оценивались последствия отмены одного из составляющих схемы: ингибитор 5- α -P+ α 1-блокатор при лечении СНМП.

В рандомизированном открытом исследовании последствий модификации комбинированного лечения ДГПЖ приняли участие 272 пациента. Отмена доксазозина после его сочетания с финастеридом в течение 9–12 месяцев не приводила к ухудшению состояния пациентов по шкале IPSS в более чем 80% случаев. При 6-месячной длительности комбинированной терапии отмена доксазозина не ухудшила течение заболевания у 40–45% больных, а после 3-х месячного курса – у 15–20% [13].

Представляют интерес результаты исследования SMART-1 (Symptom Management After Reducing Therapy), в котором анализировались последствия прекращения терапии тамсулозином после его сочетания с дутастеридом [14]. Рандомизировано 327 больных, которые 24 недели получали дутастерид + тамсулозин. С 25-й недели половина пациентов продолжала лечение по той же схеме, остальные переходили на режим дутастерид + плацебо. Контроль производился на 36 неделе терапии. При этом у больных с оценкой по шкале IPSS <20 переход на монотерапию дутастеридом не сопровождался ухудшением симптоматики в 84%. В подгруппе с исходной оценкой IPSS \geq 20 ухудшение наступило у 42,5% пациентов.

Результаты отмены ингибиторов 5- α -P из комбинации с α -блокаторами при комбинированном лечении ДГПЖ оценены в проспективном, рандомизированном, одноцентровом исследовании (120 пациентов). В течение года 1-я группа получала финастерид + α -блокатор (тамсулозин или альфузозин), 2-я группа – дутастерид + α -блокатор. Затем еще 1 год пациенты получали только α -блокатор. После 1 года терапии объем ПЖ уменьшился на 24,5% \pm 10,01 ($p=0,001$) в группе 1 и на 26,1% \pm 5,06

($p=0,001$) в группе 2. Через 1 год после отмены финастерида или дутастерида объем ПЖ увеличился на 20,7% \pm 14,1 ($p=0,001$) и 18,6% \pm 7,4 ($p=0,001$) в группах 1 и 2 соответственно, в сравнении с окончанием первого года комбинированной терапии. Отмена ингибиторов 5- α -P из комбинации с α -блокаторами в обеих группах через год привела к ухудшению течения болезни по всем критериям: IPSS, объему ПЖ, уровню ПСА и возврату этих показателей практически на исходный уровень [15].

Таким образом, оптимальная длительность терапии каждым из классов препаратов схемы ингибитор 5- α -P + α -блокатор остается предметом дальнейшего изучения, но уже сегодня можно отметить некоторые тенденции:

- отмена ингибиторов 5- α -P после достижения эффекта представляется нежелательной вследствие относительно быстрого возврата СНМП, объема ПЖ и ПСА на прежний уровень;
- отмена (интермиттирующий режим) для α -блокаторов – более вероятная тактика, особенно у больных с умеренными проявлениями СНМП.

Оживленную дискуссию вызвало замечание В.И.Зайцева о трудностях дифференциальной диагностики причин увеличения предстательной железы, связанных с преобладанием гиперпластического или воспалительного компонентов. Особую важность этот вопрос приобрел после публикации обновленных рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) [23], в которых раздел «Рекомендации по ДГПЖ» был заменен разделом «Рекомендации по лечению СНМП у мужчин, вызванных не неврогенными причинами». Таким образом, формальным поводом для назначения ингибиторов 5- α -P может стать наличие СНМП, которые возникли в результате воспалительных (инфекционных) процессов в предстательной железе. По словам В. Зайцева, такая трактовка рекомендаций EAU не может считаться приемлемой. Назначение ингибитора 5- α -P (финастерида) при СНМП возможно только при хроническом неинфекционном простатите с синдромом воспалительной хронической тазовой боли (категория III-A по классификации Национального института здоровья США) [16,17]. При этом для дутастерида клинических доказательств обоснованности назначения по таким показаниям пока нет. Селективные α -блокаторы, в отличие от ингибиторов 5- α -P, имеют более широкие показания при лечении СНМП, вызванных воспалительными (инфекционными) процессами в предстательной железе и назначаются, как правило, в сочетании с антибиотиками.

Кроме этого, участники дискуссии акцентировали внимание на показания к назначению ингибиторов 5- α -Р и их комбинации с α -блокаторами, как они сформулированы в рекомендациях ЕАУ [23]:

1) Ингибиторы 5- α -Р должны использоваться у мужчин с умеренными и выраженными СНМП на фоне увеличения ПЖ (Уровень 1b, степень А).

2) Комбинированная терапия α -блокаторами и ингибиторами 5- α -Р может использоваться у мужчин с умеренными и выраженными СНМП на фоне увеличения ПЖ и снижения Qmax (с высоким риском прогрессирования заболевания). Данную комбинацию не рекомендуется использовать коротким курсом – менее 1 года (Уровень 1b, степень А).

Таким образом, эффективность комбинированной терапии при СНМП можно ожидать при средней или тяжелой степени их выраженности, увеличении объема ПЖ (более 30см³), достаточной длительности лечения (не менее 1 года), преобладании гиперпластического компонента над воспалительным.

Итог совещания экспертов подвел С.О.Возианов. Он отметил, что роль медикаментозной терапии ДГПЖ в последние десятилетия значительно увеличилась, сократив показания к оперативному вмешательству. Комбинированная терапия ДГПЖ (ингибитор 5- α -Р + α -блокатор) является международным стандартом. На современном этапе важным представляется разделение показаний для консервативного лечения и оперативного вмешательства, определение оптимальной длительности терапии каждой из групп препаратов, формулирование критериев отмены (приостановления) приема лекарств. Представляют интерес возможности ингибиторов 5- α -Р для краткосрочной предоперационной терапии ДГПЖ. Нуждается в уточнении роль ингибиторов 5- α -Р в предотвращении развития рака ПЖ и ее склерозировании при длительном приеме. Продолжаются дискуссии вокруг трактовки динамики ПСА в ходе долгосрочной терапии ингибиторами 5- α -Р и показаний к пункции предстательной железы. Ожидаемым событием остается публикация прямых долгосрочных сравнительных исследований дутастерида и финастерида.

Представленные доклады продемонстрировали срез научных знаний по этим вопросам на сегодняшний день, что позволяет отметить некоторые тенденции в развитии подходов к лечению ДГПЖ, которые пока не нашли отражения в дей-

ствующих клинических рекомендациях. Так, во многих случаях отмена α -блокатора из комбинации с ингибиторами 5- α -Р не вызывает ухудшения течения болезни, в то же время как отмена ингибиторов 5- α -Р приводит к возврату симптомов на прежний уровень через год. При планировании оперативного вмешательства на предстательной железе для уменьшения кровопотери могут назначаться ингибиторы 5- α -Р коротким курсом. При этом польза от назначения ингибиторов 5- α -Р и их комбинаций с α -блокаторами при лечении средне-тяжелых проявлений СНМП более очевидна при увеличении ПЖ более 30см³ за счет гиперплазии в условиях достаточной длительности курса – не менее 1 года.

Вызывает тревогу опасность развития низкодифференцированных форм рака ПЖ при длительном приеме ингибиторов 5- α -Р, несмотря на достоверное снижение вероятности рака в целом. В связи с этим правильная трактовка показателей ПСА на фоне приема ингибиторов 5- α -Р имеет первостепенное значение. Кроме известного правила удвоения значения ПСА через 6 месяцев терапии, оправдана тактика определения нового базового уровня ПСА спустя 6 месяцев лечения ингибиторами 5- α -Р с последующим контролем его динамики, считая новый базовый уровень ПСА верхней границей нормы. При анализе СНМП важно исключить воспалительную (инфекционную) причину их появления, чтобы избежать необоснованного назначения ингибиторов 5- α -Р.

В свете представленных эпидемиологических данных об ожидаемом росте заболеваемости ДГПЖ в Украине – важное значение имеет возрождение профилактического звена здравоохранения в нашей стране – онкопрофосмотров, диспансеризации, санитарного просвещения в средствах массовой информации.

Участники Совета считают, что представленные данные можно использовать в практической деятельности врачей-урологов, в их последипломном образовании, при составлении рекомендаций и руководств по лечению ДГПЖ.

Подготовил А. Мысник, медицинский советник
«ГлаксоСминКляйн Фармасьютикалс Украина»

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина».
ADRT /10/UA/29.03.2011/4804

Список литературы

1. Clark J. et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha-reductase inhibitor // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2004. –V. 89. –P.2179–2184.
2. Michael N. 5-alpha reductase inhibitors in Men with an enlarged Prostate: An evaluation of outcomes and therapeutic alternatives //Am. J. Manag. Care. -2008. – V.14. – P.148–153.
3. McConnell J. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride long-term efficacy and safety study group // N. Engl. J. Med. – 1998. –V. 338. – P.557–563.
4. Andriole G., Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Eur Urol. – 2003. –V. 44. – P.82–88.
5. Mondaini N. et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? //J. Sex Med. – 2007. – V.4. – P.1708–1712.
6. Jacobsen S. et al. Association between 5-alpha-reductase inhibition and risk of hip fracture// JAMA. –2008. – V. 300(14). –P.1660–1664.
7. John K. The effect of 5-reductase inhibition with Dutasteride and Finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, PSA and sexual function in healthy young men //J. of Urology. –2008. –V.179. – P. 2333–2338.
8. Andriole G. et al. Clinical usefulness of serum PSA for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride //J. Urol. – 2006. – V.175. – P.1657.
9. Інструкція по клінічному застосуванню препарату Аводарт // Приказ Міністерства охорони здоров'я України № 627 от 25.08.2009.
10. Boccon-Gibod L. et al. Effect of dutasteride on reduction of intraoperative bleeding related to transurethral resection of the prostate // Prog. Urol. – 2005. – V.15. – P.1085–1089.
11. Hahn R. et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride // BJU Int. – 2007. – V.99(3). – P.587–594.
12. Мартов А. Г., Ераков Д.В. Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров //Урология. – 2008. – V. 4(46). – P. 48–52.
13. Kelly C., Baldwin, Phillip C., Ginsberg et al. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with Finasteride and Doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of Benign Prostatic Hyperplasia // Urology. – 2001. – V.58. – P.203–209.
14. Barkin J., Guimarães M. et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride // Eur Urol. –2003. – V. 44(4). – P.461–466.
15. Jeong Y., Kwon K. et al. Effect of discontinuation of 5-alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study // Urology. – 2009. –V.73(4). –P.802–806.
16. Nickel J., Downey J. et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis) // BJU Int. – 2004. – V.93(7). – P.991–995.
17. M. Grabe et al. Guidelines on Urological Infections // European Association of Urology. –2010. – Режим доступа к рекомендациям: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>
18. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2008–2009 роки: [Відомче видання]. – Київ. – 2010. – 190 с.
19. United Nations. World Population Prospects: The 2008 Revision. [Электронный ресурс]. –Режим

доступа: <http://esa.un.org/unpp>.

20. Roehrborn C. et al. The effects of combination therapy with Dutasteride and Tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-year results from the CombAT study// European Urol. –2010. –V. 57. – P.123 – 131.

21. Gerald L. Effect of Dutasteride on the risk of Prostate Cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. –V.362. – P.1192–1202.

22. Julianne Imperato-McGinley et al. Steroid 5-a-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism // Science. – 1974. – V. 185. – P.1213–1215.

23. Oelke M. et al. Guidelines on conservative treatment of non-neurogenic male LUTS// European Association of Urology.- April 2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/BPH%202010.pdf>.

Реферат

ПРОБЛЕМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ГУПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ

В публікації наведені дані про можливості медикаментозного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Особливу увагу приділено питанням, що знаходяться в процесі подальшого вивчення: оптимальна тривалість терапії α -блокаторами і інгібіторами 5- α -редуктази (5- α -P), можливість відміни одного з компонентів комбінації α -блокатор + інгібітор 5- α -P, потенційний ризик тривалого прийому інгібіторів 5- α -P. Підкреслено актуальність оптимізації лікування ДГПЗ у зв'язку із постійним зростанням захворюваності в Україні, що пов'язано із несприятливою демографічною ситуацією.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія, передміхурова залоза, дутастерид, інгібітор 5- α -редуктази.

Summary

PROBLEMS OF DRUG THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN UKRAINE

The publication presents data on the possibilities of medical treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Particular attention is paid to issues in the process of studying: optimal duration of α -blockers and 5- α -reductase inhibitors therapy, ability to discontinuation α -blockers or 5- α -P-inhibitors from combination, potential risks of long-term 5- α -P inhibitors use. Emphasizes the relevance of optimizing the treatment of BPH due to the incessant incidence increase in Ukraine, which is associated with unfavorable demographic situation.

Key words: Benign Prostatic Hyperplasia, prostate, dutasteride, 5- α -reductase inhibitor.